

El Sistema Enzimático CYP450 en el Tratamiento de la Depresión Mayor. Análisis Crítico de su Relevancia Clínica

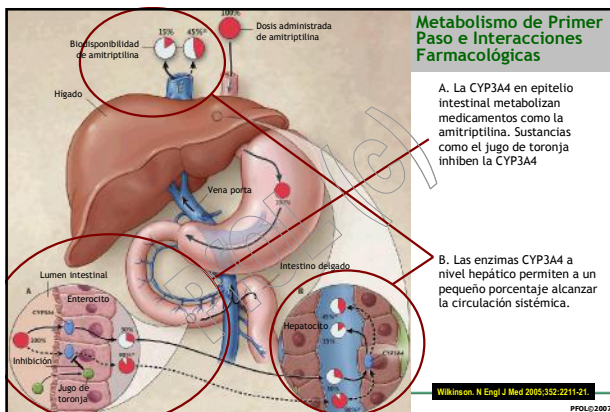
Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Enzimas Metabólicas (Principalmente Hepáticas)

- Isoenzimas de la Citocromo P450
 - ◆ Metabolismo de Fase I de una amplia variedad de sustratos endógenos y xenobióticos (ácidos grasos, prostaglandinas, carcinógenos)
 - ◆ >80% del metabolismo de todos los medicamentos disponibles y de casi todos los antidepresivos
- Isoenzimas que Intervienen en la Fase II:
 - ◆ Mono-oxigenasas que contienen Flavina (FMOs)
 - ◆ Uridin difosfato glucuronosil-transferasas (UGTs)
 - ◆ Metiltransferasas (como la Catecol -O- Metil Transferasa)
 - ◆ Sulfotransferasas

Tamayo JM. <http://psicofarmacologia.info>

PFOL02007



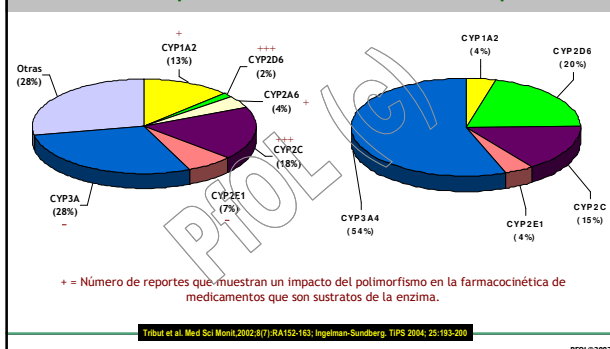
Sistema Enzimático Citocromo P450

- Humanos: 18 familias de genes para CYP450, 43 sub-familias y 57 CYP genes secuenciados (7 con relevancia terapéutica)
- marcada variabilidad interindividual → diferencias en los niveles plasmáticos en estado de equilibrio con dosis similares
- Mutación genética o Inhibición de una enzima CYP = toxicidad o exagerada respuesta farmacológica
- Duplicación del gen o la Inducción de una enzima CYP = disminución del efecto terapéutico
- Órganos con una acción metabólica predominante:
 - ◆ Hígado
 - ◆ Pulmones
 - ◆ Intestino
 - ◆ Riñones

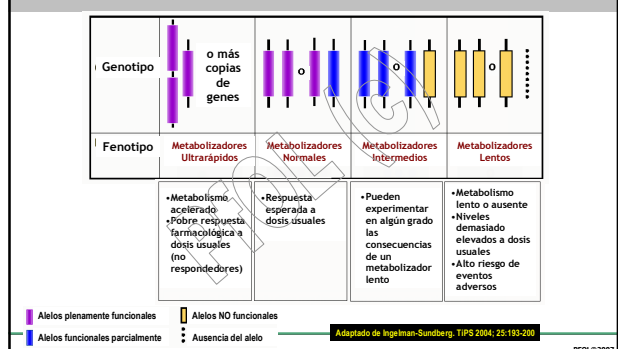
Tamayo JM. <http://psicofarmacologia.info>; <http://jrnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html>

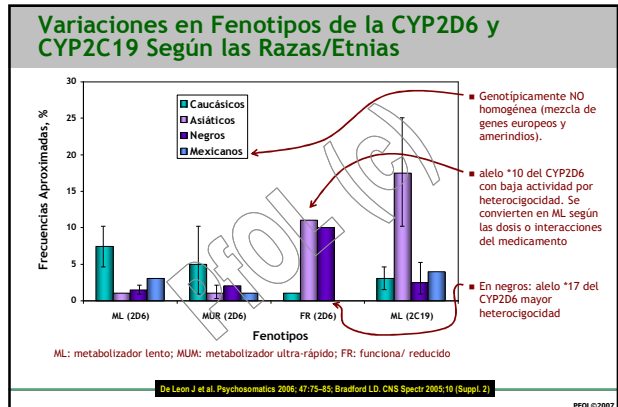
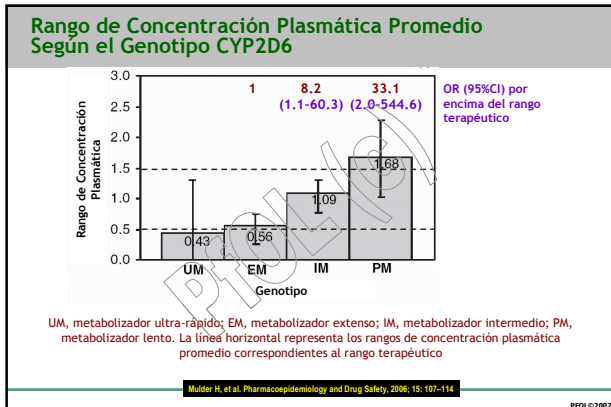
PFOL02007

Porcentaje Estimado de Isoformas y de Medicamentos Metabolizados por la CYP450 en Microsomas Hepáticos



Del Genotipo al Fenotipo





Alelos del CYP2D6 en Tribus Amerindias y Poblaciones de Referencia¹

Estudios poblacionales: Hispanos = mezcla típica de Caucauscos, Amerindios y Negros (proporciones varían según región).

Caucauscos + Hispanos (= requiere cientos de microsatélites; $\delta = 0.18$).

Hispanos < PMS que los negros ($\delta = 0.27$) y los asiáticos ($\delta = 0.32$)²

	n	% p ₁₀₀ n. total \pm SE
Ngunwe	83	2.4 \pm 1.6
Ngunbe	344	4.4 \pm 1.1
Fimbera	135	2.2 \pm 1.26
Chimandira	194	7.7 \pm 1.91
Changwe	695	1.0 \pm 0.17
Zimbabweans	103	1.94 \pm 1.16

Allele CYP2D6	Ngunwe (n = 105)	Embera (n = 136)	Chimandira* (n = 194)	Chingwe (n = 127)	Zimbabweans* (n = 80)	Chi-squared of Ngunbe versus Embera ¹ (Probability)
*3	0.0	0.0	1.0 \pm 0.71	0.0	0.0	-
*4	17.1 \pm 3.6	14.0 \pm 3	19.9 \pm 2.9	0.8 \pm 0.8	2.5 \pm 1.74	0.918 (0.25 < P < 0.50)
*5	0.0	0.0	4.1 \pm 1.4	1.2 \pm 0.98	3.8 \pm 2.14	-
6	0.5 \pm 0.7	1.1 \pm 0.9	3.3 \pm 0.8	-	-	0.565 (0.25 < P < 0.50)
*9	0.0 (n = 19) ²	0.0 (n = 31) ²	0.7 \pm 0.6 (n = 146) ²	-	0.0	2.995 (0.05 < P < 0.10)
*10	17.5 \pm 8.5 (n = 20) ²	6.9 \pm 4.2 (n = 36) ²	5.0 \pm 1.5 (n = 203) ²	7.0 \pm 4.1 (n = 124)	5.6 \pm 2.57	2.995 (0.05 < P < 0.10)

¹ Panama and Colombia

1. Jorge LF, et al. Pharmacogenetics, 1999; 9: 217-228; 2. Risch N et al. 2002

- ### Varios Factores Contribuyen con la Variabilidad Inter-Individual en la Respuesta a los Medicamentos
- Adherencia al tratamiento (principal causa de diferencias en la respuesta a los medicamentos)
 - Estado nutricional y tipo de alimentos o sustancias consumidas (tabaco, alcohol, jugo de toronja, té verde)
 - Polimorfismos genéticos en el metabolismo y Edad. El Género no es clínicamente importante en el metabolismo CYP450
 - Polifarmacia (los eventos adversos se incrementan exponencialmente con cada medicamento que se adiciona)
 - Enfermedades (principalmente hepáticas)
- Desterfeld J. http://mhj.com/Cytochromes; McCune JS et al. J Clin Pharmacol 2001;41:723-731

- ### Impacto de la Enfermedad Hepática en la Alteración del Metabolismo de Fase I
- Los medicamentos que usan fase I, \uparrow biodisponibilidad 2 a 4x en pacientes con enfermedad hepática que compromete viabilidad de hepatocitos
 - La cirrosis requiere una reducción significativa de la dosis ($\geq 50-75\%$) y titulación cuidadosa con antidepresivos altamente dependientes del metabolismo de Fase I
 - Los antidepresivos tricíclicos y, en teoría la paroxetina, pueden empeorar la encefalopatía hepática
 - Evitar antidepresivos con alto potencial de hepatotoxicidad (nefazodona)
- Robinson MJ, Owen JA. Psychopharmacology. In: The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine, Levinson JL, eds. APA Press 2004. pp871-922; Farah A. J Clin Psychiatry 2002; 63:166-167; Schaefer M et al. Hepatology 2005; 42:785-788; Musselman DL, et al. N Engl J Med 2001; 344:961-965

Sustratos CYP450 - Antidepresivos

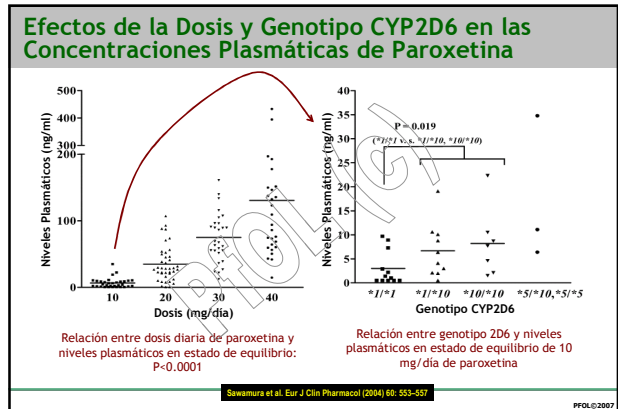
CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
amitriptilina clorimipramina imipramina fluvoxamina mirtazapina duloxetina	bupropion metadona	amitriptilina clorimipramina imipramina mefloquimida es-citalopram nor-fluoxetina sertralina	amitriptilina nor-fluoxetina AINEs Hipoglucemiantes Orales Bloqueadores Angiotensina II fenitoína Sulfonilureas valproato warfarina	amitriptilina clorimipramina desipramina imipramina nortriptilina es-citalopram nor-fluoxetina paroxetina fluvoxamina sertralina mirtazapina duloxetina venlafaxina	amitriptilina es-citalopram nor-fluoxetina paroxetina sertralina trazodona mirtazapina aripiprazol haloperidol pimozida quetiapina risperidona ziprasidona BZDs buspirona Antibióticos Macrólidos Anti-arrítmicos carbamazepina Antivirales HIV Antihistamínicos Bloqueadores de Ca ⁺⁺ Hipoglucemiantes cafeína metadona

http://medicine.jupui.edu/rockharttable.htm; Sandson NB et al. Psychosomatics 2005; 46:464-464

Inhibidores CYP450 - Antidepresivos

CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
<ul style="list-style-type: none"> fluvoxamina (Z6) nor-fluoxetina sertralina trancilipromina 	<ul style="list-style-type: none"> fluvoxamina nor-fluoxetina sertralina trancilipromina 	<ul style="list-style-type: none"> fluvoxamina nor-fluoxetina sertralina 	<ul style="list-style-type: none"> nor-fluoxetina paroxetina (Z6) duloxetina bupropion clorimipramina desipramina sertralina (>100) es-citalopram doxepina fluvoxamina moclobemida des-venlafaxina 	<ul style="list-style-type: none"> nefazodona fluvoxamina nor-fluoxetina sertralina
<ul style="list-style-type: none"> ciprofloxacina cimetidina 	<ul style="list-style-type: none"> modafinil oxcarbazepina topiramato Inhibidores Bomba Protones cimetidina indometacina 	<ul style="list-style-type: none"> Azoles amiodarona valproato lovastatina 	<ul style="list-style-type: none"> haloperidol clorpromazina levomepromazina haloperidol clozapina risperidona cimetidina Antagonistas H1 	<ul style="list-style-type: none"> HIV Antivirals Azoles Jugo de toronja Bloqueadores Ca⁺⁺ cimetidina
<ul style="list-style-type: none"> Alto: Inhibidor Fuerte: $\uparrow > 5x$ en el AUC $\downarrow > 80%$ en aclaramiento Medio: Inhibidor Moderado: $\uparrow > 2x$ en el AUC o $\downarrow 50-80%$ en aclaramiento Bajo: Inhibidor Leve: $\uparrow > 1.25x$ en el AUC o $\downarrow 20-50%$ en aclaramiento 				

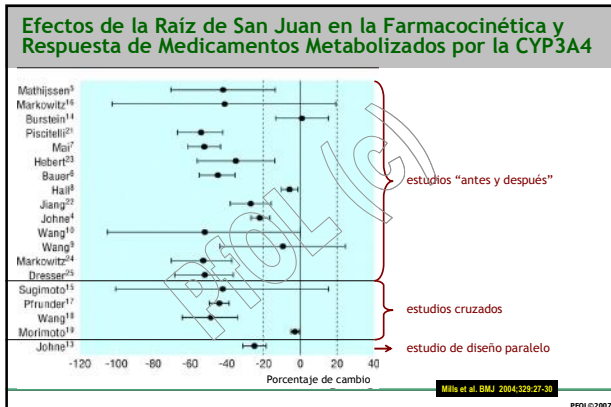
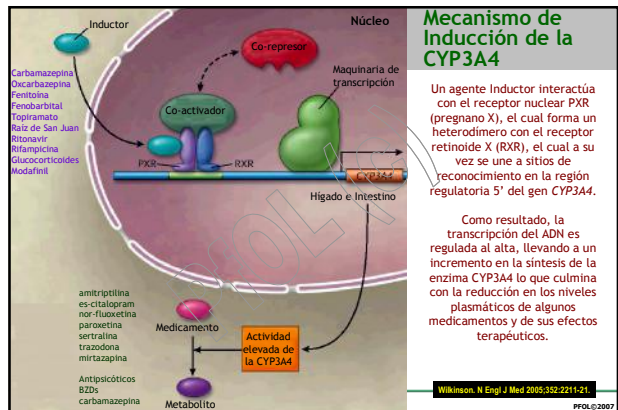
<http://medicine.lupul.edu/flockhart/table.htm>; Sandson NB et al. Psychosomatics 2005; 46:464-494



Inductores CYP450 - Antidepresivos

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
<ul style="list-style-type: none"> brócoli col de Bruselas carbamazepina carne al carbón insulina modafinil omeprazol tabaco 	<ul style="list-style-type: none"> fenobarbital rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> carbamazepina noretindrona fentoina prednisona rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> fentoina rifampicina secobarbital 	<ul style="list-style-type: none"> doximetazona rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> Antivirales HIV barbitúricos carbamazepina glucocorticoides modafinil oxcarbazepina fenobarbital fentoina rifampicina raíz de San Juan pioglitazona topiramato
Genética					
CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
Cr. 15	Cr. 19	Cr. 10	Cr. 10	Cr. 22	Cr. 7

<http://medicine.lupul.edu/flockhart/table.htm>; Sandson NB et al. Psychosomatics 2005; 46:464-494



Interacciones Medicamentosas Significativas con Antidepresivos

Antidepresivo e Interacción	Farmacocinética	Mecanismos	Consecuencias
Bupropion	Carbamazepina \downarrow NP de bupropion	Inducción 2B6 x CBZ	\downarrow eficacia
IMAOs	-	\downarrow Metabolismo NA	\uparrow Riesgo crisis HTA
Fenotiazinas	\uparrow NP fenotiazinas	Inhibición 2D6 x Bupropion	\uparrow SEP y prolongación QTc
Es-citalopram	Carbamazepina \downarrow NP de citalopram	Inducción 3A4 x CBZ	\downarrow eficacia
IMAOs	-	\downarrow Metabolismo 5-HT	Síndrome serotoninérgico
Fenotiazinas	\uparrow NP fenotiazinas	Inhibición 2D6 x Es-citalopram	\uparrow SEP y prolongación QTc
Duloxetina	IMAOs	\downarrow Metabolismo 5-HT y NA	Síndrome serotoninérgico y/o crisis HTA
Fenotiazinas	\uparrow NP fenotiazinas	Inhibición 2D6 x Duloxetina	\uparrow SEP y prolongación QTc

Sandson NB et al. Psychosomatics 2005; 46:464-494

Interacciones Medicamentosas Significativas con Antidepresivos (2)

Antidepresivo e Interacción	Farmacocinética	Mecanismos	Consecuencias
Nor-Fluoxetina			
Clozapina	↑ NP de clozapina (50%)	Inhibición 1A2, 2C19, 2D6 y 3A4 x FLX	↑ sedación, sint. anticolinérgicos y riesgo convulsivo
APs convencionales	↑ NP de APs	Inhibición 1A2, 2D6 y 3A4 x FLX	↑ SEP, prolactina y riesgo de arritmias (tioridazina o pimozide)
ADT	↑ NP de ADT	Inhibición 1A2, 2C19, 2D6 y 3A4 x FLX	↑ sint. anticolinérgicos y riesgo de arritmias
IMAOs		↓ Metabolismo 5-HT	Síndrome serotoninérgico
Risperidona	↑ NP risperidona (75%)	Inhibición 2D6 y 3A4 x FLX	↑ SEP y prolactina
IMAOs			
Todos los ADs (exc. dosis bajas de trazodona)		↓ Metabolismo 5-HT y NA/DA	Síndrome serotoninérgico y/o crisis HTA
Estimulantes		↓ Metabolismo 5-HT y NA/DA	Crisis HTA

Sandson NB et al. Psychosomatics 2005; 46:464-484

Interacciones Medicamentosas Significativas con Antidepresivos (3)

Antidepresivo e Interacción	Farmacocinética	Mecanismos	Consecuencias
Fluvoxamina			
Clozapina	↑ NP de clozapina (3-4x)	Inhibición 1A2, 2C9/19, 2D6 y 3A4 x FLV	↑ sedación, sint. anticolinérgicos y riesgo convulsivo
APs convencionales	↑ NP de APs	Inhibición 1A2, 2D6 y 3A4 x FLV	↑ SEP, prolactina y riesgo de arritmias (tioridazina o pimozide)
IMAOs		↓ Metabolismo 5-HT	Síndrome serotoninérgico
Mirtazapina	↑ NP mirtazapina (4x)	Inhibición 1A2, 2D6 y 3A4 x FLV	Somnolencia y síndrome serotoninérgico
Mirtazapina			
IMAOs		↓ Metabolismo 5-HT y NA + ↑ 5-HT y NA sináptica x M	Síndrome serotoninérgico y/o crisis HTA
Venlafaxina			
IMAOs		↓ Metabolismo 5-HT y NA/DA	Síndrome serotoninérgico y/o crisis HTA

Sandson NB et al. Psychosomatics 2005; 46:464-484

Interacciones Medicamentosas Significativas con Antidepresivos (4)

Antidepresivo e Interacción	Farmacocinética	Mecanismos	Consecuencias
Sertralina			
Bupropion	↑ NP de bupropion	Inhibición 2B6 x SER	↑ riesgo convulsivo
Carbamazepina	↓ NP de sertralina	Inducción 2B6, 2C9 y 3A4 x carbamazepina	Posible ↓ eficacia
IMAOs		↓ Metabolismo 5-HT	Síndrome serotoninérgico
Lamotrigina	↑ NP lamotrigina (2x)	Inhibición UGT 1A4 x SER	Somnolencia, confusión y ↑ riesgo de rash
Pimozide	↑ NP pimozide (?)	Inhibición 3A4 y 1A2 x SER	↑ SEP y potencial arritmogénico
ADTs	↑ NP ADTs	Inhibición 2D6 y 2C19 x SER	↑ riesgo de arritmia y sint. anticolinérgicos

Sandson NB et al. Psychosomatics 2005; 46:464-484

- ### Interacciones Medicamentosas Farmacocinéticas
- Antidepresivos metabolizados por CYP2D6 y CYP2C19 = mayores riesgos de interacciones medicamentosas de importancia clínica
 - Estrategias para reducir el riesgo de las interacciones metabólicas:
 - usar el menor número de fármacos y (las dosis eficaces más bajas)
 - indagar por sensibilidad a ciertas clases de fármacos
 - considerar interacción ante EAs tras la adición de un nuevo fármaco
 - monitorear los fármacos con niveles plasmáticos
 - evaluar estado renal, hepático o cardíaco
 - El potencial de interacciones es enorme, pero...
 - A menudo el metabolismo usa dos o más enzimas, una con alta afinidad por el compuesto pero de baja capacidad (CYP2D6), y otra de baja afinidad pero alta capacidad (CYP3A4).
 - Los informes de interacciones significativas son poco comunes (más que todo con ADTs) y las contraindicaciones absolutas son raras
- Oesterheld J. <http://mhcc.com/Cytochromes>

- ### Cómo Puede Afectar el Metabolismo Lento de CYP2D6 y CYP2C19 a los Pacientes Tratados con Antidepresivos?
- Metabolizadores Lentos CYP2D6**
 - Pobre tolerancia a las dosis convencionales de ADTs
 - Entre 50% y 75% de los pacientes que toman fluoxetina y paroxetina pueden comportarse como metabolizadores lentos de la CYP2D6 por auto-inhibición
 - Tolerabilidad normal a otros ADs no dependientes de la CYP2D6 (bupropion, escitalopram, mirtazapina, o sertralina)
 - Metabolizadores Lentos CYP2C19**
 - Pobre tolerancia a las dosis usuales de ADTs
 - Tolerabilidad disminuida con dosis usuales de es-citalopram o sertralina
 - Pobre tolerabilidad a dosis usuales de diazepam (no a otras BZDs)
 - Tolerabilidad normal a ADs que no dependen de la CYP2C19 (bupropion, fluvoxamina, mirtazapina, paroxetina o venlafaxina)
 - Existe una prueba comercial para evaluar en serie el genotipo de la CYP2D6 y CYP2C19 a partir de una gota de sangre
- De Leon J et al. Psychosomatics 2006; 47:75-85; Kirchheiner J, et al. Acta Psychiatr Scand 2001; 104: 173-192; Lessard E, et al. Pharmacogenetics 1999; 9:435-443; Daly AK. Fundamental and Clinical Pharmacology 2003; 17:27-41

